

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

UM JOVEM COM HEMORRAGIA GENGIVAL E EPISTÁXIS

Maria Margarida Duarte Turras Guilherme

OUTUBRO'2017



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

UM JOVEM COM HEMORRAGIA GENGIVAL E EPISTÁXIS

Maria Margarida Duarte Turras Guilherme

Orientado por:

Dr. Carlos Machado e Costa

OUTUBRO'2017

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a tuberculose continua a ser uma das 10 principais causas de morbilidade e mortalidade no mundo, chegando a ultrapassar a mortalidade atribuível ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) anualmente. Trata-se de uma infecção causada por *M. tuberculosis* que pode afectar diferentes órgãos e sistemas e, por conseguinte, tem uma multiplicidade de manifestações clínicas, o que torna o seu diagnóstico difícil. A tuberculose esplénica é uma manifestação rara de tuberculose extrapulmonar, sendo mais frequente em formas disseminadas de tuberculose em indivíduos imunocomprometidos.

A trombocitopenia imune é uma alteração hematológica que pode ser secundária a tuberculose, sendo uma manifestação rara. De 1964 a 2016, estão descritos na literatura 50 casos de trombocitopenia imune secundária a tuberculose.

Neste caso clínico descrito, é apresentada uma trombocitopenia imune como primeira manifestação de uma tuberculose esplénica isolada num indivíduo jovem e imunocompetente.

Palavras-chave: Trombocitopenia Imune; Tuberculose; Tuberculose esplénica.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), tuberculosis is still one out of 10 major causes of morbidity and mortality worldwide. Annually, the rates of mortality of tuberculosis are inclusively higher than the rates of mortality of Human Immunodeficiency Virus (HIV) around the world. Tuberculosis is an infection caused by *M. tuberculosis* and it may affect a variety of different organs and systems causing a great range of symptoms and so it is difficult to diagnose this disease. Splenic tuberculosis is a rare form of extrapulmonary tuberculosis, which is more frequent in immunocompromised people with disseminated tuberculosis.

Immune thrombocytopenia is an acquired hematologic disorder which in rare cases may be secondary to a tuberculosis infection. From 1964 to 2016 there are only 50 cases described in medical literature of immune thrombocytopenia secondary to tuberculosis.

This clinical case describes an immune thrombocytopenia as a first clinical manifestation of an isolated splenic tuberculosis in a young immunocompetent man.

Key-words: Immune thrombocytopenia; Tuberculosis; Splenic tuberculosis.

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS	9
INTRODUÇÃO.....	11
CASO CLÍNICO.....	13
DISCUSSÃO	19
Tuberculose	19
Diagnóstico	19
Tratamento.....	20
Trombocitopenia Imune.....	21
Voltando ao caso clínico	22
CONCLUSÕES.....	23
AGRADECIMENTOS	25
BIBLIOGRAFIA	27

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ALT = Alanina Aminotransferase

ANA = Anticorpos Anti-Nucleares

Anti-dsDNA = *anti-double stranded DNA*; Anti-cadeia dupla DNA

Anti-MPO = Anti-Mieloperoxidase

Anti-PR3 = Anti-Protease 3

AST = Aspartato Aminotransferase

CHGM = Concentração de Hemoglobina Globular Média

CMV = Citomegalovírus

Hb = Hemoglobina

HCV = *Hepatitis C virus*; Vírus da Hepatite C

HGM = Hemoglobina Globular Média

HIV = *Human Immunodeficiency Virus*; Vírus da Imunodeficiência Humana

Ig IV = Imunoglobulina Endovenosa

Htc = Hematócrito

INR = *International Normalized Ratio*; Proporção Normalizada Internacional

LDH = Lactato Desidrogenase

PAS = Ácido Periódico de Schiff

PCR = Proteína C Reactiva

TB = Tuberculose

TC = Tomografia Computorizada

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

TI = Trombocitopenia Imune

TPHA = *Treponema pallidum haemagglutination*; Hemaglutinação de *Treponema pallidum*

VDRL = *Venereal Disease Research Laboratory*; Análise de pesquisa de Doença Venérea

VGM = Volume Globular Médio

ZN = Ziehl-Neelsen

INTRODUÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis complex* representa a espécie patogénica, constituída por 8 subgrupos, da qual faz parte o *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bactéria, em forma de bacilo, é o agente etiológico que mais frequentemente causa tuberculose (TB) no ser humano. (1)

A TB uma infecção que pode ser transmitida de pessoa para pessoa por via aérea. (2) Como maior parte do ar que chega aos pulmões é enviada para os lobos médio e inferior, é aí que se desenvolve com maior frequência a TB primária. (1)

Após a inalação da bactéria, a maioria dos bacilos ficam aprisionados na mucosa respiratória sendo expelidos com a ajuda dos cílios; menos de 10% atingem os alvéolos pulmonares. Nesse local, é activada de imediato uma resposta imune inata que recruta os macrófagos e granulócitos alveolares para responder à infecção. Os bacilos são fagocitados pelos macrófagos, mas por factores bacterianos produzidos pelo *M. tuberculosis*, impedem a sua destruição e inclusive inibem a maturação dos fagócitos. Assim, os macrófagos acabam por sofrer ruptura à medida que os bacilos se replicam, propagando deste modo a infecção. Ao fim de 2 a 4 semanas após a infecção inicial, é activada a imunidade celular o que faz com que se acumulem muitos macrófagos e linfócitos no local primário de infecção formando granulomas. Estes resultam da acumulação de macrófagos e linfócitos que adquirem a conformação de células gigantes ou epitelioides. No seu interior, cria-se um ambiente hostil ao crescimento do bacilo, não só pela falta de oxigénio como também pelo pH ácido, formando-se zonas de necrose caseosa contendo restos de células desintegradas e bacilos. Nesta fase podem acontecer duas coisas: ou as lesões se tratam desenvolvendo-se fibrose e seguidamente calcificação no local do granuloma ou a inflamação e a necrose persistem e os bacilos ficam no interior do granuloma durante muito tempo protegidos do sistema imunológico do hospedeiro por um biofilme. (1; 3)

Ao conjunto da lesão inicial provocada pela TB, que habitualmente é auto-limitada e que calcifica, mais a linfadenopatia que a acompanha, designa-se complexo de Ghon. (1) Em cerca de 90% dos casos, esta infecção permanece latente. (4)

Sabe-se que os bacilos podem viver por longos períodos de tempo no interior dos granulomas, sendo reactivados quando se reúnem condições favoráveis. (1; 5) Isto torna

possível diferentes tipos de infecção: a tuberculose pulmonar, a tuberculose extrapulmonar e a tuberculose disseminada. (6)

Apesar de descrita há mais de um século por Robert Koch, (7) a tuberculose representa ainda hoje um grande problema de saúde pública e pensa-se que um terço da população mundial apresente uma infecção latente. Espera-se que 10% das pessoas infectadas desenvolva TB activa ao longo da sua vida. Metade delas desenvolve TB nos primeiros 18 meses após a infecção. (1) Isto depende da bactéria em causa, do hospedeiro e dos factores ambientais. Os mais afectados por esta patologia são indivíduos de classes sociais mais baixas tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. (4)

A tuberculose extrapulmonar ocorre em 5-50% dos casos, sendo a região abdominal uma das mais frequentemente afectadas (5). Apesar disso, é raro o aparecimento de tuberculose exclusivamente no baço. (6)

Por ser uma doença que pode afectar vários órgãos e sistemas, a tuberculose pode apresentar-se com uma multiplicidade de manifestações clínicas, entre as quais, anomalias hematológicas. Estas, podem ser encontradas quer na tuberculose pulmonar, quer na tuberculose extrapulmonar. A trombocitopenia isolada secundária a tuberculose por si só é rara, sendo na maior parte dos casos consequência da infiltração granulomatosa da medula óssea, ou seja, um mecanismo não imunológico. Mais rara ainda é a trombocitopenia imune induzida pela tuberculose. (7)

Dada a extrema raridade de tuberculose do baço associada a trombocitopenia imune, é descrito um caso clínico que retrata esta situação.

CASO CLÍNICO

BC, sexo masculino, 23 anos, melanodérmico, solteiro, natural da Guiné-Bissau, residente em Portugal desde a infância, sendo que a sua última viagem à Guiné-Bissau foi em 2012. Vive em domicílio próprio e é trabalhador da construção civil. Negava quaisquer antecedentes pessoais incluindo hipertensão arterial sistémica, dislipidémia, diabetes, malária, talassémia e anemia de células falciformes. Negava antecedentes familiares relevantes. Negava quaisquer alergias medicamentosas conhecidas.

Referiu nunca ter sido internado previamente e não ter acompanhamento médico regular por não ter um médico de família atribuído.

Encontrava-se aparentemente saudável até cerca de uma semana antes de recorrer ao serviço de urgência, altura em que descreve uma síndrome gripal caracterizado por sensação de febre (não quantificou), mialgias, cefaleias, tosse seca e rinorreia anterior serosa. Referiu melhoria sintomática com paracetamol e resolução espontânea do quadro. Três dias antes da vinda ao serviço de urgência, notou epistáxis e hemorragia espontânea da cavidade oral não associada a traumatismo que se manteve, pelo que recorreu ao serviço de urgência. Já no serviço de urgência negou hematúria ou outras perdas hemáticas visíveis. Negou dor pré-cordial, palpitações, sensação de perda de conhecimento, visão turva. Conta que habitualmente não tem dificuldade em estancar hemorragias e que não é frequente apresentar hematomas ou equimoses.

À observação, a pressão arterial era de 158/99 mmHg, a frequência cardíaca era de 75 bpm, a temperatura timpânica era de 36 °C, a saturação de O₂ era de 99%. Ao exame físico, apresentava múltiplas escoriações nos membros superiores e inferiores; pele descamativa na face plantar de ambos os pés; lesões de coceira; não se objectivaram petéquias nem equimoses; hemorragia jugal activa, em toalha, que cobria a face anterior dos dentes; petéquias na face superior da língua; pequenos coágulos; petéquias no palato; não se palpavam adenopatias nas cadeias ganglionares cervicais, nos escavados supra e infra claviculares nem nos escavados axilares; palpavam-se adenopatias inguinais infracentimétricas à direita; esplenomegália indolor, cerca de 5cm abaixo do bordo costal. Não tinha outras alterações dignas de registo. Laboratorialmente, apresentava um hemograma normal (Hb 12,6 g/dL; Htc 37,2%; VGM 84,9fL; HGM 28,8pg, CHGM 34g/dL); um leucograma normal (Leucócitos 5490x10⁶/L; Neutrófilos

56%; Linfócitos 31,6%), uma trombocitopenia severa (Plaquetas 3000/ μ L); INR normal (1,08), parâmetros de retenção azotada normais (Ureia 36mg/dL; Creatinina 1,0mg/dL; TFG 102mL/min/1,73m²); ionograma normal (Na⁺ 136 mmol/L, K⁺ 4,2 mmol/L), parâmetros hepáticos normais (AST 30U/L; ALT 19U/L); LDH aumentada (326U/L); PCR aumentada (3,47mg/dL) velocidade de sedimentação aumentada (92 mm) ; HIV 1 e 2 negativos; HCV negativo; imune para Hepatite B. Na telerradiografia pósterio-anterior de tórax apresentava discreto reforço hilar bilateral, hipertransparência linear no meio do hemicampo direito, traduzindo provavelmente um discreto derrame na região da cisura horizontal interlobar; sem imagem evidente de condensação; seios costofrénicos livres. O electrocardiograma revelou uma frequência cardíaca de 75bpm, ritmo sinusal, sem sinais de isquemia aguda, sem alterações da repolarização, sem alterações da condução intraventricular.

Foi internado no serviço de Medicina IB do Hospital de Santa Maria por trombocitopenia severa de etiologia a esclarecer, assumindo-se uma possível trombocitopenia imune na sequência da síndrome gripal passada.

Ao longo de todo o internamento o doente manteve-se hemodinamicamente estável, apirético, eupneico em ar ambiente, a tolerar dieta oral e independente nos cuidados de higiene diários.

Uma vez considerada a hipótese diagnóstica de trombocitopenia imune, decidiu-se iniciar 1g de metilprednisolona endovenosa durante 4 dias e imunoglobulina endovenosa na dose de 500mg/kg/dia também durante 4 dias e foram pedidos os seguintes marcadores de auto-imunidade e as serologias, respectivamente:

- Anticoagulante lúpico, factor reumatoide, Ac. anti beta 2 glicoproteína, ANA, anti-dsDNA, anti MPO, Anti-PR3, Beta2 microglobulina;
- Serologias para Citomegalovírus (CMV), Adenovirus, vírus Cocksackie, *Chlamydia pneumoniae*, *Echovirus*, *Parvovirus*, vírus do *Herpes* tipo 1 e 2, vírus de Epstein Barr, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*.

Após este período, iniciou corticoterapia oral com Prednisolona 1mg/kg/dia.

Inicialmente, não se registou subida da contagem plaquetária, mantendo-se oscilante entre 3000 e 4000/ μ L nos primeiros três dias de internamento. Ao 4º dia de internamento, regista-se uma subida da contagem plaquetária para 11 000/ μ L. Concomitantemente, houve uma descida gradual da hemoglobina. À entrada, apresentava 12,6g/dL, descendo progressivamente até ao 4º dia de internamento quando atingiu 9,9g/dL. Ao longo de todo este período o doente manteve-se hemodinamicamente estável e com bom perfil tensional, sem perdas hemáticas visíveis inclusive hemorragia activa da orofaringe ou epistaxis.

Para melhor caracterização da esplenomegália, detectada ao exame objectivo, tinha sido pedida uma ecografia abdominal que foi realizada ao 4º dia de internamento. A ecografia confirmou a esplenomegália, descrevendo um baço de 15,5cm ecogenicamente heterogéneo, com múltiplas lesões nodulares. Com este exame de imagem excluímos também a hipótese da descida de hemoglobina se dever a uma hemorragia intra-abdominal.

Relativamente ao metabolismo do ferro, ácido fólico e vitamina B12 identificámos apenas um défice de ácido fólico, que começou a ser corrigido ao 4º dia de internamento. Foi excluída a hipótese de anemia hemolítica, por apresentar haptoglobina (157 mg/dL) e bilirrubina total (0,7 mg/dL) e directa (0,19 mg/dL) normais, bem como reticulócitos diminuídos (2,3 %) e índice reticulocitário de 1.

Nesta fase do internamento, por haver atingimento tanto da série plaquetária como da série eritrocitária, associada à esplenomegália nodular, foi colocada a hipótese de doença linfoproliferativa, pelo que se realizou mielograma e pediu-se TC tóraco-abdomino-pélvica. Por manter contagem plaquetária de 11 000/ μ L optou-se por não realizar biópsia óssea.

Também no 4º dia de internamento obtêm-se serologias positivas para sífilis: *Treponema pallidum* positivo (índice 17,8), TPHA positivo com título 1/2560 e VDRL fracamente positivo no soro. O doente não apresentava lesões nos genitais e desconhecia o diagnóstico de sífilis. Neste contexto, fez uma toma de Penicilina G (2,4 milhões de unidades), assumindo-se o diagnóstico de sífilis latente.

Ao 7º dia de internamento, após 4 dias de Metilprednisolona e Imunoglobulina endovenosa e ao 2º dia de corticoterapia oral, regista-se uma subida da contagem

plaquetária para 80 000/ μ L, chegando a atingir 160 000/ μ L ao 9º dia de internamento. Registou-se também subida gradual da hemoglobina, passando de 9,9g/dL para 12,6g/dL ao 9º dia de internamento, mantendo haptoglobina e bilirrubina normais, havendo ainda um aumento do número absoluto de reticulócitos e do índice reticulocitário para 2,7.

Ao 8º dia de internamento são conhecidos alguns resultados do estudo analítico pedido à admissão, bem como do mielograma:

Serologias Positivas:

- Infecções Activas/Recentes: *Chlamydia pneumoniae* IgA e IgG positivos, *Treponema pallidum* positivo (índice 17,8), TPHA positivo com título 1/2560;

- Infecções Passadas: CMV, *Parvovírus*, vírus de *Herpes* tipo 1 e 2, vírus *Epstein Barr*, *Toxoplasma gondii*;

Serologias Negativas: *Plasmodium falciparum*, *Coxsackie*, *Echovirus*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV 1 e 2, HCV, imune para Hepatite B, Leshmaniose;

Serologias de Adenovírus: Equívoca;

Teste IGRA: indeterminado.

Estudo de auto-imunidade:

Positivo: factor reumatoide 94,3 UI/mL, beta2 microglobulina 4,22 mg/L, anticorpos anti-plaquetários (método directo e indirecto): positivo para a glicoproteína GP Ib/IX e para HLA class I.

Negativo: anticoagulante lúpico, anti-MPO, anti-PR3, anticorpo anti-beta 2-glicoproteína, ANA, anti-dsDNA

Mielograma: “Medula normocelular, sem desvio da relação mieloide/eritroide. As series eritrocítica e granulocítica sem alterações morfológicas e sem desvios maturativos. Megacariócitos em número normal. Linfócitos e plasmócitos em número normal (respectivamente 5% e 1,5% da celularidade total). Não se observam células atípicas. Não se observam leishmanias.”

Realizou-se uma TC tóraco-abdómino-pélvica onde se objectivou “moderada esplenomegália com incontáveis lesões nodulares hipodensas, as maiores com cerca de 2 cm de diâmetro” pelo que se optou por fazer uma biópsia esplénica e o material colhido foi enviado para a anatomia patológica. O resultado da biópsia revelou “fragmento filiforme com 7 mm que interessa tecido esplénico com estrutura apagada pela presença de numerosos granulomas epitelióides mal formados, por vezes com esboço de necrose; observam-se células gigantes multinucleadas de tipo Langhans e de corpo estranho. A pesquisa de microrganismos por métodos histoquímicos (ZN, PAS, Grocott e Giemsa) foi negativa. Conclusão: Infiltração crónica granulmatosa com esboço de necrose (tuberculose? Infecção fúngica?). Não se observa infiltração por doença linfoproliferativa, nesta amostra”.



Figura 1 - Recorte de TC tóraco-abdómino-pélvica em que se destacam múltiplos nódulos hipodensos do baço

Ao 11º dia de internamento apresentou uma contagem plaquetária de 167 000/ μ L, pelo que se considerou oportuno realizar biópsia osteomedular cujo resultado revelou “cilindro osteomedular com 9mm, fragmentado. Medula normocelular, com elementos das três séries hematopoiéticas com maturação. Não se observam granulomas nem aspectos de doença linfoproliferativa, nesta amostra”.

Uma vez que os relatórios da TC tóraco-abdómino-pélvica, da biópsia esplénica e o da biópsia óssea, a serologia da leishmaniose e do adenovírus, não estavam prontos ao fim do 11º dia de internamento e dada a estabilidade clínica e laboratorial, com normalização da contagem plaquetária e sem novos episódios de hemorragia, concluída a marcha diagnóstica que se afigurava como indispensável, o doente teve alta para domicílio, mantendo o seu estado funcional. Teve indicação para manter a corticoterapia oral, em programa de desmame e para se apresentar em consulta externa de Medicina Interna ao fim de cinco dias, altura em que os resultados em falta já estariam concluídos. Nessa altura, o diagnóstico de tuberculose esplénica apresentava-se como o mais provável e, por isso, o doente iniciou de imediato terapêutica anti-bacilar com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante uma fase inicial de 2 meses e os 4 meses seguintes fez uma terapêutica de continuação com isoniazida e rifampicina.

O doente continuou a ser seguido em consulta externa durante o tratamento sendo que no final do tratamento foram realizadas uma nova avaliação laboratorial sumária que se encontrava sem alterações e uma nova TC tóraco-abdómino-pélvica que revelou “baço algo proeminente, sem lesões focais individualizáveis”.

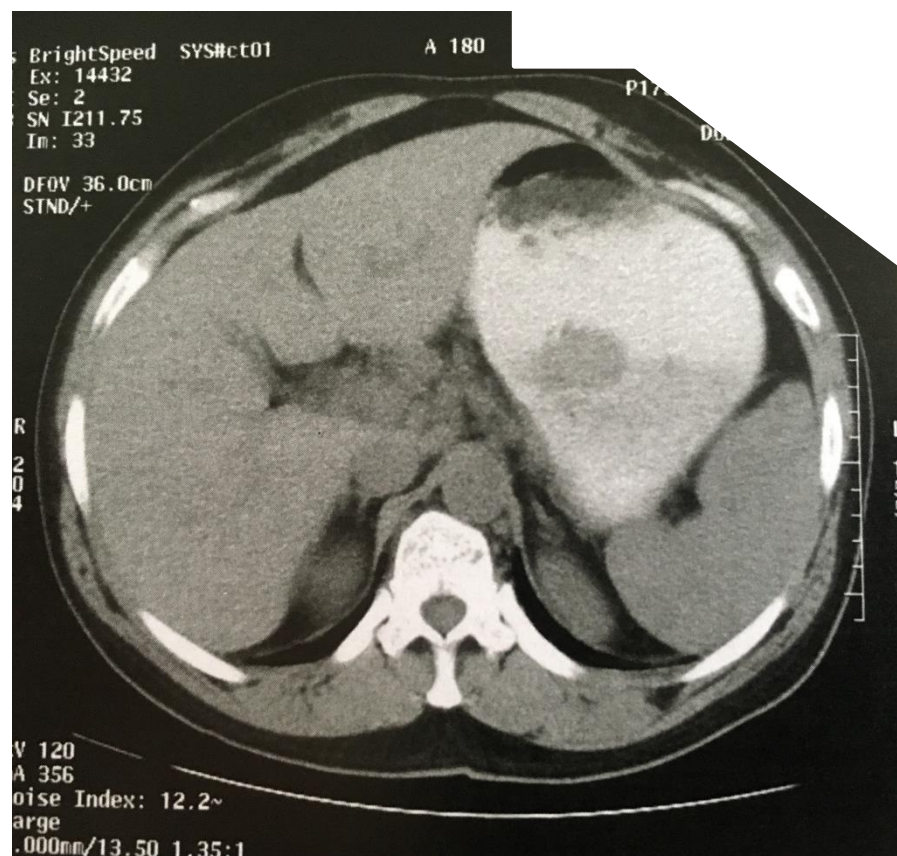


Figura 2 - Recorte de TC tóraco-abdómino-pélvica em que se destaca um baço já sem alterações visíveis do seu parênquima

DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a tuberculose continua a ser uma das 10 principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, chegando a ultrapassar a mortalidade atribuível ao HIV anualmente. (8)

Tuberculose

A tuberculose é uma doença sistémica que em 90% dos casos tem uma localização primária no pulmão, sendo a tuberculose esplénica isolada uma rara apresentação de tuberculose extrapulmonar. (9) Os locais mais frequentes de tuberculose extrapulmonar são os gânglios linfáticos, pleura, o tracto génito-urinário, os ossos e as articulações, as meninges o peritoneu e o pericárdio. (8)

A tuberculose esplénica é mais frequente em formas de doença disseminada e em indivíduos imunocomprometidos, sendo o terceiro local mais frequente depois do pulmão e do fígado. (10) Os factores de risco para o desenvolvimento de tuberculose esplénica são a imunossupressão, uma infecção piogénica anterior, anormalidades do baço, trauma anterior do baço, anemia das células falciformes ou outras hemopatias e em indivíduos imunocompetentes é a afecção de outra parte do corpo por *M. tuberculosis*. (8; 11)

As manifestações clínicas mais frequentes de tuberculose esplénica isolada são a febre, a fadiga, a perda de peso, a esplenomegália, a ruptura esplénica, o hiperesplenismo, a hipertensão portal associada ou não a hemorragias gastrointestinais. Podem ainda apresentar uma forma fulminante com rápida progressão de febre, caquexia, hemorragia e sépsis. (8; 11) Nesta doença ocorrem ainda alterações hematológicas, sendo habitualmente citopénicas embora nalguns casos estejam descritas anomalias policitémicas. A trombocitopenia é uma das anomalias hematológicas possíveis e pode ser causada por diferentes mecanismos: a supressão medular com diminuição da produção de plaquetas; efeito adverso da terapêutica anti-bacilar; a histiofagocitose das linhagens celulares; a complicação da tuberculose em púrpura trombótica trombocitopénica, a coagulopatia intravascular disseminada ou através de um mecanismo imunomediado – trombocitopenia imune (TI). (12)

Diagnóstico

O diagnóstico de tuberculose esplénica é desafiante uma vez que não existem sintomas específicos nem achados imagiológicos típicos e a confirmação microbiológica não é imediata. (13) Para fazê-lo, pode recorrer-se a uma avaliação laboratorial, sendo esta

muito inespecífica (alteração de parâmetro inflamatórios como a velocidade de sedimentação), a métodos imagiológicos através uma ecografia abdominal, em que é possível visualizar múltiplas lesões hipoeóicas e a tomografia computadorizada com contraste mostra lesões hipodensas do baço.

Radiologicamente, a tuberculose esplénica pode manifestar-se de duas formas distintas: com lesões micronodulares ou com lesões macronodulares. As lesões micronodulares hipodensas, são a forma mais frequente de manifestação, tendo dimensões inferiores ou iguais a 10mm, apresentando múltiplos nódulos que podem ser de tal forma pequenos que a única manifestação é uma esplenomegália. As lesões macronodulares são mais raras, apresentam dimensões superiores a 10mm e podem ser únicas lesão ou múltiplas. O grande problema com as imagens de tomografia computadorizada é o diagnóstico diferencial, sendo que as lesões acima descritas também podem estar presentes em doenças linfoproliferativas, metástases, quistos equinocócicos, hemangiomas ou outras doenças infecciosas. (5) Assim, o diagnóstico só é estabelecido pela anatomia patológica ao avaliar uma punção aspirativa por agulha fina do baço, uma biópsia esplénica ou um baço pós-esplenectomia. (14)

Tratamento

O tratamento da tuberculose tem por objectivo curar o doente, prevenir a morte por tuberculose ou os seus efeitos tardios, prevenir recidivas, prevenir a transmissão a outros indivíduos e prevenir o desenvolvimento de resistência adquirida aos fármacos. No caso da tuberculose esplénica, a orientação é a mesma que para outros tipos de tuberculose. O tratamento padrão da tuberculose é feito em duas etapas, uma inicial ou intensiva, com cerca de 2 meses de duração, composta de quatro fármacos, habitualmente a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol em que os bacilos são rapidamente mortos; numa segunda etapa, ou fase de continuação, de 4 meses de duração, composta de dois fármacos, habitualmente a rifampicina e a isoniazida cujo objectivo é eliminar os bacilos ainda existentes no organismo e prevenir as recaídas. (15)

Trombocitopenia Imune

A TI é uma alteração hematológica adquirida que pode ser primária ou secundária. A tuberculose pode ser uma das causas secundárias de TI sendo esse evento muito raro.

(5) Esta doença caracteriza-se por aparecimento de hemorragias mucocutâneas e muito baixas contagens plaquetárias, sendo o restante hemograma normal. Os doentes podem, por vezes, apresentar petéquias ou equimoses, passando a designar-se por púrpura trombocitopénica imune. (1) De 1964 a 2016, estão descritos na literatura 50 casos de trombocitopenia imune secundária a tuberculose. (16) Na TI os anticorpos anti-plaquetários promovem a destruição das plaquetas. Os dois principais critérios diagnósticos da TI são a trombocitopenia isolada ($<100\,000/\mu\text{L}$) com esfregaço de sangue normal e a exclusão de outras causas de trombocitopenia. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, não sendo necessário pesquisar de forma rotineira os anticorpos anti-plaquetários, isto porque são pouco específicos podendo estar presentes noutras doenças, nomeadamente, a cirrose ou a tiroidite crónica. (7)

Clinicamente, nas crianças, o desenvolvimento da TI é habitualmente agudo, sendo desencadeado por uma infecção nas 3-4 semanas que antecedem o quadro; já nos adultos, o quadro é estabelecido de forma insidiosa sem um *trigger* óbvio e tende a ter um curso crónico.

A TI pode ser primária ou secundária a determinadas doenças, sendo as mais frequentes o lúpus eritematoso sistémico, doenças linfoproliferativas, infecção por HIV e a fármacos. Pensa-se que no caso da tuberculose, o *M.tuberculosis* seja capaz de estimular os linfócitos autólogos contra as suas próprias plaquetas e promover a formação de anticorpos anti-plaquetários. O mecanismo pelo qual isso acontece apenas em alguns casos de infecção por *M. tuberculosis* ainda não foi esclarecido. (7)

Quanto ao tratamento, na TI primária, sobretudo em crianças, se não houver sinais de hemorragia ou esta for ligeira (limitada a hematomas e equimoses cutâneos), faz-se monitorização laboratorial semanal até haver sinais de melhoria e evicção de actividades traumáticas como, por exemplo, o desporto, dado que estes quadros são geralmente auto-limitados. Caso se trate de um caso mais grave, propõe-se a administração de corticoesteróides e/ou de imunoglobulina intra-venosa (Ig IV). A vantagem de se usar a Ig IV é o facto da elevação da contagem plaquetária se iniciar de forma mais rápida (12 horas a 3 dias) do que com os corticosteroides (24h a 1 semana). Nos casos de TI secundário, como é o caso do doente do caso clínico acima descrito, a

resolução passa pelo tratamento da patologia de base, neste caso a tuberculose. Este pode ser associado preferencialmente a Ig IV, dado que os corticosteroides causam imunossupressão, o que pode ter efeitos deletérios numa infecção por *M. tuberculosis*.
(7)

Voltando ao caso clínico

No caso clínico acima descrito, o doente era imunocompetente e não apresentava quaisquer factores de risco para tuberculose esplénica, surgiu com uma hemorragia activa da mucosa da cavidade oral e que analiticamente apresenta uma trombocitopenia com contagem plaquetária de 3000/ μ L fazendo com que o diagnóstico fosse difícil de suspeitar. Colocou-se inicialmente a hipótese diagnóstica de Trombocitopenia Imune (TI). A favor deste diagnóstico foi a referência a um quadro gripal na semana que antecedeu a diátese hemorrágica, anticorpos anti-plaquetários positivos e resposta à corticoterapia e imunoglobulina EV, apesar de tardia. No entanto, por apresentar esplenomegália nodular e afecção da série eritróide, colocou-se como possível outras etiologias para este quadro clínico, não descartando a hipótese de o doente ter tido, de facto, um episódio de TI secundária a outra patologia, nomeadamente linfoproliferativa.

Nesta fase, o diagnóstico de tuberculose esplénica parecia o mais provável uma vez que a biopsia esplénica evidenciou uma infecção granulomatosa do baço e o teste IGRA era indeterminado. A grande questão será se esta tuberculose provocou de facto uma trombocitopenia imune ou se são dois diagnósticos para um mesmo doente. E a alteração da série eritróide? Seria o resultado da epistáxis e da hemorragia da cavidade oral que o doente apresentou ou estaria também associada a outro diagnóstico.

Por definição, a trombocitopenia imune é um diagnóstico de exclusão e assim, havendo o diagnóstico de uma tuberculose, e havendo casos descritos na literatura de trombocitopénias imunes provocadas por *M. tuberculosis*, este parece ser o diagnóstico mais provável. Além disso, o quadro não recorreu após a realização da terapêutica antibacilar, tendo as lesões esplénicas desaparecido bem como as alterações na série plaquetária e na série eritróide pelo que se assume que esta última tivesse sido o resultado da hemorragia do doente (embora a própria tuberculose pudesse ser a causadora desta alteração).

CONCLUSÕES

A tuberculose esplénica isolada é rara e o diagnóstico é feito por uma avaliação laboratorial, imagiológica e pela anatomia patológica – diagnóstico definitivo.

A TI pode ser a primeira manifestação de uma tuberculose esplénica sendo uma alteração hematológica raríssima causada pelo bacilo, levando a uma diminuição isolada das plaquetas por acção de anticorpos anti-plaquetários. Pouco se sabe sobre o mecanismo pelo qual a tuberculose provoca TI, havendo ainda escassez de estudos nesta área.

O tratamento da tuberculose esplénica e da TI associada faz-se através de um regime de combinação de anti-tuberculostáticos de 6 meses, feito em duas etapas uma intensiva e uma de continuação. Em casos de trombocitopenia marcada, pode ser vantajoso associar imunoglobulina intravenosa, para reduzir o risco hemorrágico.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

Em primeiro lugar, ao Dr. Carlos Machado e Costa pela sugestão do trabalho bem como toda a sua ajuda e disponibilidade na a realização do mesmo.

Depois, queria agradecer a todos os membros do serviço de Medicina IB do Hospital de Santa Maria, onde tive a oportunidade de estagiar.

Por último, queria agradecer à minha família, por todo o apoio ao longo desta jornada.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J.** *Harrison's principles of internal medicine*,. USA : s.n., 2015.
2. **Division of Tuberculosis Elimination.** Tuberculosis (TB) - Basic TB Facts. *CDC - Centers for Disease Control and Prevention*. [Online] 03 20, 2016. [Cited: 10 15, 2017.] <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>.
3. **Getahun H., Matteelli A., Chaisson R. E., Raviglione M.** Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *The New England Journal of Medicine*. 05 28, 2015, Vol. 372, 22.
4. **Zumla A., Raviglione M., Hafner R., Reyn C. F.** Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 02 21, 2013, Vol. 368, 8.
5. **Dal M., Dal T., Tekin R., Bodakçi E., Düzköprü Y., Ayyildiz M.** Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with splenic tuberculosis: case report. *Le Infezioni in Medicina*. 2013, Vol. 1, 50-55.
6. **Fooladi A., Hosseini M., Azizi T.** Splenic tuberculosis: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*. 05 27, 2008, Vol. 13, e273—e275.
7. **Lugao R. S., Motta M. P., Azevedo M., Lima R. , Abrantes F. A., Abdala E., Carrilho F. J., Mazo D.** Immune thrombocytopenic purpura induced by intestinal tuberculosis in a liver transplant recipient. *World Journal of Gastroenterology*. 07 07, 2014, Vol. 20, 25.
8. **Wangai F., Achieng L., Otieno G., Njoroge J., Wambaire T., Rajab J.** Isolated splenic tuberculosis with subsequent paradoxical deterioration: a case report. *BMC Research Notes*. 2017, Vol. 10, 162.
9. **Pratap V., Sinha S. P., Bumb S. S., Bhaskar D. J.** Splenic tuberculosis: a rare entity. *BMJ - Case reports*. 2014.
10. **Kumar A., Kapoor V. K., Behari A., Verma S.** Splenic tuberculosis in an immunocompetent patient can be managed conservatively: a case report. *Gastroenterology Report*. 2015.
11. **Basa J. V., Singh L., Jaoude W. A., Sugiyama G.** A case of isolated splenic tuberculosis. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015, Vol. 8, pp. 117-119.
12. **Kalra A., Kalra A., Palaniswamy C., Vikram N., Khilnani G. C., Sood R.** Immune Thrombocytopenia in a Challenging Case of Disseminated Tuberculosis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*. 2010.

13. **Tiria B., Saracaa L. M., Lucianob E., Burkerta F.R., Cappaneraa S., Cencib E., Franciscia D.** Splenic tuberculosis in a patient with newly diagnosed advanced HIV infection. *ID Cases*. 08 30, 2016, Vol. 20, 22.
14. **Chakradhar K., Prasad S., Kumar S., Valiathan M.** A rare presentation of splenic tuberculosis with a pseudocyst. *BMJ Case Report*. 2014.
15. **World Health Organization.** *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update*. Geneva : World Health Organization, 2017. 978-92-4-155000-0.
16. **Weber S. F., Be'lard S., Rai S., Reddy R., Belurkar S., Saravu K.** Immune thrombocytopenia secondary to tuberculosis: a case and review of literature. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017, Vol. 21, 4, pp. 466-470.